

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-518495  
(P2001-518495A)

(43)公表日 平成13年10月16日 (2001. 10. 16)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	マークコード (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	
31/40		31/40	
31/435		31/435	
31/47		31/47	
31/495		31/495	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2000-514627(P2000-514627)
(86) (22)出願日	平成10年10月5日(1998.10.5)
(85)翻訳文提出日	平成12年4月7日(2000.4.7)
(86)国際出願番号	PCT/EP98/06278
(87)国際公開番号	WO99/17755
(87)国際公開日	平成11年4月15日(1999.4.15)
(31)優先権主張番号	9721139.5
(32)優先日	平成9年10月7日(1997.10.7)
(33)優先権主張国	イギリス(GB)

(71)出願人	グラクソ グループ リミテッド GLAXO GROUP LIMITED イギリス ミドルセックス ユーピー6 0エヌエヌ グリーンフォード パークレー アベニュー グラクソ ウエルカム ハウス (番地なし)
(72)発明者	アレン、ウェイン、マンゲル アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサ ーチ、トライアングル、パーク、ファイ ブ、ムーア、ドライブ、グラクソ、ウェル カム、インコーポレーテッド内
(74)代理人	弁理士 佐藤 一雄 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 薬 剤

## (57)【要約】

本発明は、非便祕症女性 IBS 患者の治療における 5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストの使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

非便秘症女性IBSを治療するための薬剤の製造における、5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストまたはその医薬上許容される誘導体の使用。

## 【請求項2】

5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストがアロセトロンまたは医薬上許容される誘導体である、請求項1記載の使用。

## 【請求項3】

アロセトロンがその塩酸塩の形態である、請求項2記載の使用。

## 【請求項4】

5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストがグラニセトロン、アザセトロン、トロピセトロン、ラモセトロン、オンドンセトロン、レリセトロン、(R)ザコプリド、シランセトロン、イタセトロン、インジセトロンまたはドラセトロンから選択される、請求項1記載の使用。

## 【請求項5】

有効量の5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストまたはその医薬上許容される誘導体を投与することを含んでなる、非便秘症女性IBSの治療方法。

## 【請求項6】

5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストがアロセトロンまたは医薬上許容される誘導体である、請求項5記載の治療方法。

## 【請求項7】

アロセトロンがその塩酸塩の形態である、請求項6記載の治療方法。

## 【請求項8】

5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストがグラニセトロン、アザセトロン、トロピセトロン、ラモセトロン、オンドンセトロン、レリセトロン、(R)ザコプリド、シランセトロン、イタセトロン、インジセトロンまたはドラセトロンから選択される、請求項5記載の治療方法。

## 【請求項9】

非便秘症女性IBSの治療に用いられる、5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストま

たはその医薬上許容される誘導体。

【請求項 10】

アロセトロンまたはその塩酸塩の形態のアロセトロンである、請求項 9 記載の  
5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト。

## 【発明の詳細な説明】

[ 0 0 0 1 ]

本発明は、5-HT<sub>3</sub>受容体において5-ヒドロキシトリプトアミン(5-HT)のアンタゴニストとして作用する化合物の新たな医薬用途に関する。

[ 0 0 0 2 ]

5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストは当技術分野で公知の方法、例えばラット内側嗅領皮質ホモジネートにおけるそれらの3-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-[1-[<sup>3</sup>H]-メチル-1H-インドール-3-イル]-1-プロパンの結合を阻害する能力により (G Kilpatrick et al, 1987, 339, 746-748によって記載された一般法に従う)、および/またはネコにおけるそれらの5-HT誘導性のBezoold-Jarisch (B-J)反射に及ぼす影響 (A Butler et al, Br. J. Pharmacol., 94, 397-412 (1988)に従う)により同定され得る。

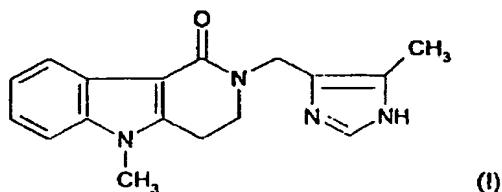
[ 0 0 0 3 ]

数種の異なる 5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストが開示されており、例えば、そのA群として、インジセトロン、Ro-93777、YM-114、グラニセトロン、タリペキソール、アザセトロン、トロピセトロン、ミルタザピン、ラモセトロン、オンダンセトロン、レリセトロン、アロセトロン、N-3389、ザコプライド、シランセトロン、E-3620、リントプロクル、KAE-393、イタセトロン、モサプライドおよびドラセトロンがある。

[ 0 0 0 4 ]

引用することにより本明細書の一部とされる英國特許第2209335号には、特に、式(I)：

【化 1】



で示され得る、今般アロセトロン (alosetron) として知られている化合物 2,

3, 4, 5-テトラヒドロ-5-メチル-2-[ (5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メチル]-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-1-オンならびにその医薬上許容される塩、溶媒和物および医薬上許容される同等物、特にその塩酸塩が開示されている。

## 【 0 0 0 5 】

5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストは、特に嘔吐を始めとする5-HT<sub>3</sub>受容体により媒介されるメカニズムが関与する多様な症状の治療に有用であることが知られている。過敏性腸症候群 (IBS) は胃腸病専門医によりなされる最も多い診断であり (1) 、これは腹痛や不快感、および腸機能の変質 (2-4) により特徴づけられる。これまでに IBSにおいて検査的、あるいは構造的欠陥は確認されておらず、形式的診断はManning (5) またはRoma (6) の基準のいずれかにより定義された症候群の形態に基づくものである。

## 【 0 0 0 6 】

IBSの病態生理学あるいは病因の今日の理解は限られており、証明された有効な療法を利用することができない (3, 7)。さらに、多くの患者でかかる療法からはわずかな緩和しか得られておらず、あるいは緩和が全く得られないことさえある。このように、IBSの治療のための新たな薬剤の開発が実際に必要である。

## 【 0 0 0 7 】

ここ20年にわたって、IBS患者では内臓刺激の知覚が高まる状況が進展するという注目すべき証拠が蓄積されてきた (2, 3, 8~10)。結腸または直腸のバルーン膨張研究では、対照患者に比べIBS患者では痛覚の閾値が低く、これがIBSの生物学的マーカーとして提案されている。IBSにおける内臓知覚の上昇および痛みの頻繁な発生の証拠という点では、IBSの治療において有用であると考えられる薬剤はいずれも痛みの緩和における効果が証明されるはずである。

## 【 0 0 0 8 】

IBSにおける腹痛の治療のために提案されているこのクラスの治療薬のうち、5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストは最も有望なものに属する。動物モデルでは

、これらの薬剤は腹痛応答を低下させることができていている（12, 13）。また、5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストであるオンダンセトロンは、健常なボランティアにおいて緩慢に腸内移行することが示されている（14～15）。IBS患者において、オンダンセトロンは腸内のコンプライアンスを高め（16）、下痢症のIBS患者では、オンダンセトロンは便の堅さを改善する（17～19）。また、オンダンセトロンは、多くのIBS患者が症状を経験する、食事直後の健常ボランティアにおける結腸の収縮応答を阻害する（20）。第2の5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト、グラニセトロンもまた、IBS患者において直腸知覚の低下をもたらし、食後の運動活性を低下させている（21）。

## 【 0 0 0 9 】

アロセトロンは可能性ある、選択的な5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストであり、予備報告書では、アロセトロンはIBS患者において腹痛を改善し（22）、腸内移行を緩慢にする（23）ことがわかっている。

## 【 0 0 1 0 】

今般、驚くことに、5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストは非便秘症（nonconstipated）女性IBS患者において特に有効かつ良好な耐性治療を示すことがわかつた。

## 【 0 0 1 1 】

従って1つの態様によれば本発明は、非便秘症女性IBSの治療に用いられる5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストまたはその医薬上許容される誘導体を提供する。

## 【 0 0 1 2 】

1つの好ましい態様において本発明は、下痢症女性IBSの治療に用いられる5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストまたはその医薬上許容される誘導体を提供する。

## 【 0 0 1 3 】

もう1つの態様において本発明は、便秘／下痢交互性IBSの治療に用いられる5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストまたはその医薬上許容される誘導体を提供する。

## 【 0 0 1 4 】

医薬上許容される誘導体とは、医薬上許容される $5 - \text{HT}_3$ 受容体アンタゴニストの塩または溶媒和物のいずれか、あるいは受容者に投与した際に $5 - \text{HT}_3$ 受容体アンタゴニストまたはそのその有効代謝物もしくは残基を（直接的または間接的に）提供することができるいずれかの化合物を意味する。

## 【 0 0 1 5 】

1つの好ましい態様において本発明は、非便秘症女性IBSの治療に用いられるA群の化合物またはその医薬上許容される誘導体を提供する。

## 【 0 0 1 6 】

従ってさらなる好ましい態様において本発明は、非便秘症女性IBSの治療に用いられるアロセトロンまたはその医薬上許容される誘導体を提供する。

## 【 0 0 1 7 】

好適なアロセトロンの医薬上許容される塩としては、無機もしくは有機酸を伴って形成された酸付加塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、安息香酸塩、ナフトン酸塩、ヒドロキシナフトエート、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、スルファメート、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、グルタル酸塩、グルタコン酸塩、酢酸塩、トリカルバリル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、およびマレイン酸塩）およびその溶媒和物（例えば、水和物）が挙げられる。

## 【 0 0 1 8 】

本発明の好ましい具体例では、アロセトロンはその塩酸塩の形態で使用される。

## 【 0 0 1 9 】

もう1つの態様において本発明は、非便秘症女性IBSの治療のための薬剤の製造における $5 - \text{HT}_3$ 受容体アンタゴニストまたはその医薬上許容される誘導体の使用を提供する。

## 【 0 0 2 0 】

もう1つの態様において本発明は、有効量の $5 - \text{HT}_3$ 受容体アンタゴニストまたはその医薬上許容される誘導体を投与することを含んでなる、非便秘症女性

I B S の治療方法を提供する。

【 0 0 2 1 】

本発明の前記態様および好ましい態様の範囲内で、A群の5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト、より好ましくはアロセトロンの使用が特に好ましい。

【 0 0 2 2 】

治療という場合、特に断らない限り、確立された症状に治療および予防処置の双方を含むものと理解されるべきである。

【 0 0 2 3 】

便宜には、5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストまたはその医薬上許容される誘導体は、1以上の医薬上許容される担体または賦形剤を用いて常法にて処方すればよい。このように5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストまたはその医薬上許容される誘導体は、例えば経口、舌下、口内、非経口、直腸または鼻腔内投与用に、あるいは吸入または通気（口腔または鼻腔経由のいずれか）に好適な形態で、あるいは局所投与に好適な形態で処方され得る。

【 0 0 2 4 】

経口投与としては、医薬組成物は結合剤（例えば、プレゲル化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；增量剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース、もしくはリン酸カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクもしくはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンもしくはグリコール酸ナトリウムデンプン）；または潤滑剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの医薬上許容される賦形剤を用い、常法により製造される例えば、錠剤またはカプセル剤の形態をとってもよい。錠剤は当技術分野で十分に公知の方法により被覆してもよい。経口投与用の液体製剤は、例えば、水剤、シロップ剤または懸濁剤の形態をとってもよいし、あるいは使用前に水または他の好適なビヒクルで構成する乾燥製剤として提供してもよい。かかる液体製剤は沈殿防止剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロースもしくは硬化食用油脂）；乳化剤（例えば、レシチンもしくはアカシア）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステルもしくはエチルアルコール）；および防腐剤（例えば、メチルもしくはプロピル-p-

ヒドロキシベンゾエートもしくはソルビン酸)などの医薬上許容される添加剤を用いて常法により製造すればよい。

【0025】

口内投与としては、この組成物は常法で処方された錠剤またはトローチ剤の形態をとってもよい。

【0026】

非経口投与としては、この組成物は便宜には、静脈内、筋肉内もしくは皮下注射などの形態、例えば、ボーラス注射または持続的静脈注入の形態をとってもよい。注射用製剤は単位投与形、例えばアンプル、または所望により防腐剤を添加した複用量容器で提供してもよい。

【0027】

非経口投用の組成物は油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンのような形態をとってもよく、沈殿防止剤、安定剤および/または分散剤などの配合剤を含んでもよい。あるいは、この組成物は、使用前に好適なビヒクル、例えば、非発熱性滅菌水または生理食塩水で構成する粉末、結晶または凍結乾燥固体などの乾燥形態であってもよい。これらは例えば、滅菌アンプルまたはバイアルで提供すればよい。

【0028】

直腸投与としては、この組成物は坐剤または停留浣腸の形態をとってもよい。

【0029】

舌下投用の錠剤は常法にて処方すればよい。

鼻腔内投与または吸入もしくは通気による投与としては、通常の処方を使用すればよい。

【0030】

局所投与としては、この医薬組成物は、クリームまたはジェルの形態で提供される液体、例えば水剤、懸濁剤またはエマルジョンであってもよい。

【0031】

これまでに記載された処方に加え、この組成物はまたデボ一剤として処方してもよい。かかる長期作用製剤は移植(例えば、皮下、経皮または筋肉内)により

、あるいは筋肉内注射により投与してもよい。このように例えばこの組成物は、好適な重合または疎水性物質（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂とともに、あるいは難溶性誘導体、例えば難溶性塩として処方してもよい。

#### 【 0 0 3 2 】

その遊離塩基の形で表される 5 - H T<sub>3</sub> 受容体アンタゴニストの厳密な治療用量は患者の年齢および症状ならびに投与する I B S の性質により、最終的には主治医の判断のもとにあるであろう。

#### 【 0 0 3 3 】

しかしながら、一般に非便秘症女性 I B S 患者の治療のための有効量は、単回量または例えば 1 日 1 ~ 4 回といった分割量で投与できる単位量につき 0. 0 1 ~ 1 0 0 m g といった 0. 0 1 ~ 5 0 0 m g の範囲、好ましくは 0. 0 5 ~ 5 0 m g 、例えば 0. 5 ~ 2 5 m g である。

#### 【 0 0 3 4 】

好ましい具体例では、非便秘症女性 I B S 患者の治療のためのアロセトロンの有効量は、単回量または例えば 1 日 1 ~ 4 回といった分割量で投与できる単位量につき 0. 0 5 ~ 5 0 m g といった 0. 0 1 ~ 1 0 0 m g の範囲、好ましくは 0. 1 ~ 2 5 m g 、例えば 0. 5 、 1 、 2 または 4 m g である。

#### 【 0 0 3 5 】

非便秘症女性 I B S 患者の治療におけるアロセトロンの使用は以下の臨床データにより支持されるものである。

#### 【 0 0 3 6 】

##### 患者

調査のため、 I B S 患者 3 7 0 人を無作為化した： 8 0 人をプラシーボ B I D 、 7 2 人を B I D アロセトロン 1 m g 、 7 4 人を B I D アロセトロン 2 m g 、 7 6 人を B I D アロセトロン 4 m g 、さらに 6 8 人を B I D アロセトロン 8 m g による治療へ無作為化した。表 1 は 5 つの処置群総ての患者の人口統計的特性を示しており、その特徴は処置アーム間で類似していた。患者としては、少なくとも 6 ヶ月間、 I B S に対する R o m e 基準を満たす症状を有することが必

要であった (5)。5-HT<sub>3</sub>受容体により腸内移行が緩慢になるため (14~15)、便秘症のIBS患者をこの調査から除外し、下痢症のIBSまたは便秘/下痢交互性の患者だけを含めた。

#### 【 0 0 3 7 】

##### 調査計画

最近記載された電子タッチトーン式電話に基づくシステムを用いて、日間および週間の症状データを収集した (24, 25)。患者には2週間のIBS治療を行わないスクリーニング期間を与え、腹痛の十分な基準レベルを得るとともにデータ回収システムに関するコンプライアンスが確実になるようにした。痛みを5ポイントの尺度 (0 = なし; 1 = 軽度; 2 = 中度; 3 = 強度; 4 = 重度) で毎日評価した。調査へ登録するには2週間のスクリーニング期間の基準的な痛みの平均値が1.5~3.3の間 (両端の値を含む) である必要があり、少なくとも4日、少なくとも中度の痛みがあることが必要であった。また、便の堅さのデータも回収した (1 = 非常に堅い; 2 = 堅い; 3 = 形状をとどめる; 4 = 軟便; および5 = 水便)。調査へ登録するにはスクリーニング期間の便の堅さの平均評点が $\geq 2.5$ である必要があり、便秘症の人が排除された。

#### 【 0 0 3 8 】

スクリーニング期間の後、適格な患者を無作為化して、食前に服用するプラシーボもしくはアロセトロン1, 2, 4または8mgについての12週間の調査薬物療法 (BID) へ均等に割りつけた。2週間治療後、患者を追跡調査した。スクリーニング期間、治療時期および追跡調査期間の間、毎日患者にIBS症状について質問した。患者は7日に1回、調査の治療時期に、先の7日間にそのIBS関連腹痛および不安が十分に緩和されたかどうかに関するさらなる質問に返答した。

#### 【 0 0 3 9 】

##### 統計

この調査では、以降、応答者とは調査の治療期間を完了し、かつ少なくとも6週間そのIBSの痛みおよび不快感について十分な緩和が報告された患者と定義した。非応答者 (26) と比べ、十分な緩和がなされた応答者は腹痛、腸機能お

より生活の質における改善と強い相互関係を表すことが示された。さらに、月間応答者とは、を 1 ヶ月当たり少なくとも 2 週間その IBS の痛みおよび不快感について十分な緩和が報告された患者と定義した。月間解析については、先の手順を踏む最後の診察を採用し、これにより抜けた 1 週間のある月を先の抜けなかつた月の十分な緩和がなされた週の数に加えた。よって、この解析は総ての患者および月を含めることで治療目的の本質を満たした。処置群を調査者のクラスターを等級別に分類する Mantel-Haenszel テストを用いて、応答者と定義された患者の割合、両終了点について比較した。最後に、十分な緩和のなされた週の割合をログランクテストを用いて処置群間で比較した。

## 【 0040 】

毎日の便の堅さの評点および毎日の排便数を基準により、第 1 ~ 4 週の間週 1 回、および月 1 回（第 1 ~ 4 、 5 ~ 8 、および 9 ~ 12 週）の間隔で平均値を出した。さらに患者が緊急感を受けた日の割合を月 1 回および週 1 回の間隔で算出した。月 1 回、処置群を調査者のクラスターを調整する van Elteren テストを用いて、基準からの変化について比較した。週 1 回、処置群を調査者のクラスターを調整する van Elteren テストを用いて、各週において比較した。

## 【 0041 】

## 【 表 1 】

痛みおよび不快感の十分な緩和

応答者(%)	アロセトロン(mg BID)				
	プラシーボ	1	2	4	8
女性	33	60	59	51	52
男性	53	20	50	54	52

## 【 0042 】

アロセトロンの各用量についての試験では、プラシーボと比べ十分な緩和がなされた女性応答者の割合がより多く示された。BID アロセトロン 1 mg で最も大きな治療効果がもたらされ、それはプラシーボで見られるより 27 % 多くの応答者に見られた (33 % プラシーボ対 60 % アロセトロン ;  $p = 0.013$  ) 。

同様な結果が B I D アロセトロン 2 mg でも認められ、この場合 59% の応答者に見られた ( $p = 0.026$ )。男性母集団では、アロセトロンのいずれの用量についてもプラシーボに対して有意な改善が見られなかった。しかし男性のプラシーボ応答は女性で見られるものよりも実質上大きかった。

## 【 0043 】

【表 2】

十分緩和した週 (%)	アロセトロン(mg BID)				
	プラシーボ	1	2	4	8
女性	33	58	50	50	50

## 【 0044 】

また十分な緩和がなされた週の割合を評価した。プラシーボ治療した女性患者について、十分な緩和がなされた週はメジアン 33% であった。B I D アロセトロン 1 mg では、女性患者によりメジアン 58% の週で十分な緩和が報告された ( $p = 0.039$ )。アロセトロン 1 mg を超える (すなわち、2 mg, 4 mg, および 8 mg B I D) 投与をした処置群では、女性患者により、アロセトロン各用量でメジアン 50% の週に十分な緩和がなされたことが報告された。これに対し、男性患者においてはアロセトロンにより十分な緩和がなされた週の割合には有意な改善がなかった。

## 【 0045 】

【表 3】

応答者(%)	月間		
	1	2	3
プラシーボ	32	42	36
アロセトロン 1mg BID	53	62	60

## 【 0046 】

アロセトロンがいかに速く十分な緩和をもたらすかを確認するために本発明者らは調査中 3 ヶ月ごとに十分な緩和したかどうかを解析した。B I D アロセトロン 1 mg では、女性患者に対し、1 ヶ月ごとに統計学的に有意な改善がもたらさ

れた。プラシーボの 21%, 20% および 24% の増大が第 1, 2 および 3 月それぞれで見られた。アロセトロン 1 mg は、他の値のアロセトロン (2, 4 または 8 mg) より優れていた。男性間では、いずれの月、アロセトロンのいずれの用量についてもプラシーボに対する有意な改善が見られなかった。

#### 【 0 0 4 7 】

##### 排泄習慣の改善

女性患者では、最大用量のアロセトロンにより、プラシーボに比べ、便の堅さ、排便頻度および緊急を要する日の割合が有意に改善した（表 2）。これらのパラメーターそれぞれに対し、治療 1 週間後にプラシーボを超える、統計学的に有意な改善が達成され、その改善は 12 週の治療期間の残りの期間の間も持続した。男性患者間では、便の堅さを除く腸関連機能においてはプラシーボを超える有意な改善が見られなかった。男性の便の堅さは 1 mg BID を超えるアロセトロン用量で有意に改善した。

#### 【 0 0 4 8 】

これらの結果により、アロセトロンは女性 IBS 患者において腹痛および腸機能を有意に改善することがわかる。アロセトロンはまた女性患者において臨床的に関連した 3 つの腸関連機能、1 日当たりの排便数、便の堅さ、および緊急感を有意に改善した。これらのパラメーターは総て治療第 1 週内に有意な改善され、3 ヶ月の調査期間中も持続した。

#### 【 0 0 4 9 】

驚くことに、アロセトロンが媒介する効力パラメーターの改善は、便の硬化を除き、女性にのみ起こることがわかった。

#### 【 0 0 5 0 】

本調査の結果に基づき、アロセトロンは非便秘症女性 IBS 患者の効果的かつ耐性ある治療となることが明らかである。

#### 【 0 0 5 1 】

##### 【 表 4 】

表 1  
人口統計的特性

特性 n	アロセトロン BID				
	プラシーボ 80	1mg 72	2mg 74	4mg 76	8mg 68
年齢(歳)	43.3±14.9	44.7±13.5	43.9±14.9	44.3±11.9	45.1±14.8
性別					
男性	21(26%)	19(26%)	23(31%)	21(28%)	28(41%)
女性	59(74%)	53(74%)	51(69%)	55(72%)	40(59%)
人種					
白色人種	76(95%)	67(93%)	67(91%)	75(99%)	63(93%)
黒色人種	3(4%)	3(4%)	4(5%)	0(0%)	0(0%)
その他	1(1%)	2(3%)	3(4%)	1(1%)	5(6%)
女性					
閉経後	10(17%)	9(17%)	9(18%)	9(16%)	8(20%)
不妊	25(42%)	29(55%)	25(49%)	35(64%)	19(48%)
妊娠可能	24(41%)	15(28%)	17(33%)	11(20%)	13(33%)
IBS 症状の持続期間(年)	9.8±10.9	10.3±10.4	9.4±9.9	9.9±9.3	9.3±7.7
基準の痛み	2.23±0.47	2.12±0.48	2.11±0.42	2.22±0.48	2.30±0.47

痛みの評点； 0 = なし、 1 = 軽度、 2 = 中度、 3 = 強度、 4 = 重度

【 0 0 5 2 】

【 表 5 】

表 2  
女性 IBS 患者における腸機能に対するアロセトロンの作用

機能	アロセトロン BID				
	プラシーボ (n)	1mg (59)	2mg (53)	4mg (51)	8mg (40)
危急回数(%)	54.3±32.04	33.0±28.8 *	35.9±34.4 **	37.8±34.2 *	41.5±33.6
1日当たりの便通	2.2±1.35	1.4±1.0 *	1.7±0.9 *	1.8±1.2 *	1.3±0.7 *
便の堅さ	2.9±0.69	2.1±0.83 **	2.2±0.73 **	2.4±0.74 **	1.8±0.64 **

平均値±SD

データは 9 ~ 12 週間隔で収集

p 値は基準からの変化に基づく

\* プラシーボに関して  $p \leq 0.01$

\*\* プラシーボに関して  $p \leq 0.001$

便の堅さの評点； 1 = 非常に堅い、 2 = 堅い、 3 = 形状をとどめる、 4 = 軟便、 5 = 水便

[ 0 0 5 3 ]

[ 表 6 ]

1. Everhart JJ, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100:998-1005.
2. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994; 107:271-93.
3. Camilleri M, Choi M-G. Review article: irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharm. Ther.* 1997; 11:3-15.
4. Drossman DA. Chronic functional abdominal pain. *Am. J. Gastroent.* 1996; 91:2270-81.
5. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards a positive diagnosis of the irritable bowel. *Br. Med. J.* 1978; 2:653-4.
6. Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Kruis W. Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroent. Int.* 1989; 2:92-5.
7. Klein KB. Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: a critique. *Gastroenterology* 1988; 95:232-41.
8. Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* 1973; 14:125-132.
9. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, Hoelzl R, Holmes KD, Anthony J, Shabsin HS, Schuster MM. Tolerance for rectosigmoid distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98:1187-92.
10. Bueno L, Fioramonti J, Delvaux M, Frexin J. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. *Gastroenterology* 1997; 112:1714-43.
11. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109:40-52.

[ 0 0 5 4 ]

[ 表 7 ]

12. Moss HE, Sanger GJ. The effects of granisetron, ICS 205-930 and ondansetron on the visceral pain reflex induced by duodenal distension. *Br. J. Pharm.* 1990; 100:497-501.
13. Scott CM, Grundy D, Boissonade F, Bountra C. Alosetron inhibits the colorectal distension-evoked depressor response and spinal c-fos expression in the anesthetized rat. *Gastroenterology* 1997; 112:A822.
14. Gore S, Gilmore IT, Haigh CG, Brownless SM, Stockdale H, Morris AI. Colonic transit in man is slowed by ondansetron (GR38032F), a selective 5-hydroxytryptamine receptor (type 3) antagonist. *Aliment. Pharm. Ther.* 1990; 4:139-44.
15. Talley NJ, Phillips SF, Haddad A, Miller LJ, Twomey C, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Ciocia A. GR 38032F (ondansetron), a selective 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, slows colonic transit in healthy man. *Dig. Dis. Sci.* 1990; 35:477-80.
16. Zigelboim J, Talley NJ, Phillips SF, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Visceral perception in irritable bowel syndrome. Rectal and gastric responses to distension and serotonin type 3 antagonism. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40:819-27.
17. Steadman CJ, Talley NJ, Phillips SF, Zinsmeister AR. Selective 5-hydroxytryptamine receptor antagonism with ondansetron as treatment for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Mayo Clinic Proc.* 1992; 67:732-8.
18. Maxton DG, Morris J, Whorwell PJ. Selective 5-hydroxytryptamine antagonism: a role in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? *Aliment. Pharm. Ther.* 1996; 10:595-9.
19. Goldberg PA, Kamm MA, Setti-Carraro P, van der Sijp JRM, Roth C. Modification of visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome by 5-HT<sub>3</sub> antagonism (ondansetron). *Digestion* 1996; 57:478-83.
20. von der Ohe MR, Hanson RB, Camilleri M. Serotonergic mediation of postprandial colonic tonic and phasic responses in humans. *Gut* 1994; 35:536-41.

【 0 0 5 5 】

【 表 8 】

21. Prior A, Read NW. Reduction of rectal sensitivity and post-prandial motility by granisetron, a 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist, in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharm. Ther.* 1993; 7:175-80.
22. Bardhan K, Bodemar G, Geldof H, Schutz E, Snell C, Darekar B. A double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of alosetron in the treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1996; 110:A630.
23. Forster JM, Houghton LA, Whorwell PJ. Alosetron slows colonic transit in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997; 112: A732.
24. Harding J, Reynolds L, Sorrells S, Haw J, Mangel A, Webb D, Northcutt A. A novel electronic data collection system for symptoms in IBS. *Gastroenterology* 1997; 112:A745.
25. Harding JP, Hamm LR, Ehsanullah RSB, Heath AT, Sorrells SC, Haw J, Dukes GE, Wolfe SG, Mangel AW, Northcutt AR. Use of a novel electronic data collection system in multicenter studies of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharm. Ther.* 1997. In Press.
26. Mangel AW, Hahn BA, Heath AT, Northcutt AR, Kong S, Dukes GD, McSorley D. Adequate relief as an endpoint in clinical trials in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharm. Ther.* 1997; Submitted.